

DOCKET NO.: 215103US0PCT

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: HOSOKAWA Masaru et al.

SERIAL NO.: NEW U.S. PCT APPLICATION

FILED: HERewith

INTERNATIONAL APPLICATION NO.: PCT/JP01/01345

INTERNATIONAL FILING DATE: February 23, 2001

FOR: COMPOSITION FOR PERCUTANEOUS ADMINISTRATION

REQUEST FOR PRIORITY UNDER 35 U.S.C. 119
AND THE INTERNATIONAL CONVENTION

Assistant Commissioner for Patents
Washington, D.C. 20231

Sir:

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicant claims as priority:

<u>COUNTRY</u>	<u>APPLICATION NO</u>	<u>DAY/MONTH/YEAR</u>
Japan	2000-53095	29 February 2000

Certified copies of the corresponding Convention application(s) were submitted to the International Bureau in PCT Application No. PCT/JP01/01345. Receipt of the certified copy(s) by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.

Respectfully submitted,
OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Norman F. Oblon
Attorney of Record
Registration No. 24,618
Surinder Sachar
Registration No. 34,423



22850

(703) 413-3000
Fax No. (703) 413-2220
(OSMMN 1/97)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PCT/JP 01/01345
23.02.01

日 本 国 特 許 庁
PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

REC'D 17 APR 2001

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application:

2000年 2月29日

出 願 番 号
Application Number:

特願2000-053095

出 願 人
Applicant (s):

花王株式会社

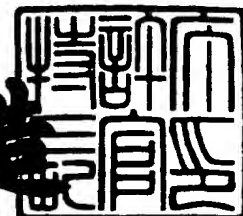
PRIORITY
DOCUMENT

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2001年 3月30日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

及 川 耕 造



出証番号 出証特2001-3024146

【書類名】 特許願
【整理番号】 P00851202
【あて先】 特許庁長官殿
【国際特許分類】 A61K 9/06

【発明者】

【住所又は居所】 東京都墨田区文花 2 - 1 - 3 花王株式会社研究所内
【氏名】 細川 勝

【発明者】

【住所又は居所】 東京都墨田区文花 2 - 1 - 3 花王株式会社研究所内
【氏名】 清水 久美子

【発明者】

【住所又は居所】 東京都墨田区文花 2 - 1 - 3 花王株式会社研究所内
【氏名】 上坂 敏雄

【発明者】

【住所又は居所】 東京都墨田区文花 2 - 1 - 3 花王株式会社研究所内
【氏名】 須貝 一郎

【発明者】

【住所又は居所】 栃木県芳賀郡市貝町赤羽 2 6 0 6 花王株式会社研究所
内
【氏名】 森 忍

【特許出願人】

【識別番号】 000000918
【氏名又は名称】 花王株式会社

【代理人】

【識別番号】 100068700
【弁理士】
【氏名又は名称】 有賀 三幸

【選任した代理人】

【識別番号】 100077562

【弁理士】

【氏名又は名称】 高野 登志雄

【選任した代理人】

【識別番号】 100096736

【弁理士】

【氏名又は名称】 中嶋 俊夫

【選任した代理人】

【識別番号】 100101317

【弁理士】

【氏名又は名称】 的場 ひろみ

【選任した代理人】

【識別番号】 100111028

【弁理士】

【氏名又は名称】 山本 博人

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 011752

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

【ブルーフの要否】 要

【書類名】 明細書

【発明の名称】 経皮投与型製剤

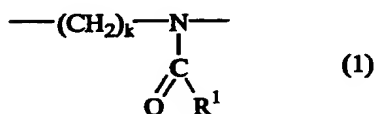
【特許請求の範囲】

【請求項 1】 (A) 表面偏析した皮膜を形成するポリマー混合物及び (B) 有効成分を含有する経皮投与型製剤。

【請求項 2】 成分 (A) が、シリコンポリマー又はフッ素化炭素鎖を有するポリマーと水溶性ポリマーとの組み合わせである請求項 1 記載の経皮投与型製剤。

【請求項 3】 シリコンポリマーが、分子内のオルガノポリシロキサンセグメント (a) の末端又は側鎖において、ヘテロ原子を含むアルキレン基を介して、一般式 (1)

【化 1】



(式中、 R^1 は水素原子、炭素数1～22のアルキル基、シクロアルキル基、アラキル基又はアリアル基を示し、 k は2又は3の数を示す) で表わされる繰り返し単位からなるポリ (N-アシルアルキレンイミン) のセグメント (b) と結合してなる重量平均分子量50000～500000のオルガノポリシロキサンであって、(a) と (b) の重量比が $(a) / (b) = 98 / 2 \sim 40 / 60$ であるオキサゾリン変性オルガノポリシロキサンである請求項 2 記載の経皮投与型製剤。

【請求項 4】 水溶性ポリマーがポリビニルアルコールである請求項 2 又は 3 記載の経皮投与型製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、特に水溶性有効成分の経皮投与に有用であり、かつ使用感、簡便性に優れた経皮投与型製剤に関する。

【 0 0 0 2 】

【従来の技術】

生体に対して何らかの効能を示す有効成分を生体に投与する方法としては、経皮投与、経口投与、注射等があるが、そのうち経皮投与は、経口投与に比べ消化管での分解や肝臓における初回通過効果が軽減される、注射に比べ患者の苦痛や負担が少ない、長時間連続投与ができるなど種々の利点があり、古くから行われてきた。しかし、本来皮膚は外界からの異物の侵入や体内からの水分の蒸発を防ぐバリアーとして働き、一般の生体膜に比べて透過性が低い。

有効成分を効率よく経皮吸収させる手法として含水ゲル製剤を用いたパップ剤などが挙げられる。これによる経皮吸収促進効果は、皮膚を閉塞させ、経皮吸収のバリアーとなっている皮膚最上層の角質を水和、膨潤させる作用によるものである。

【 0 0 0 3 】

【発明が解決しようとする課題】

しかしながら、パップ剤は有効成分を含有する含水ゲルを不織布などの支持体に塗布して形成されるため、ある程度の厚みを有し、柔軟性に乏しい。また、含水ゲル層の皮膚への粘着力も十分ではない。その結果、使用中に違和感を生じ、皮膚の動きに追従しにくいために剥がれ易く十分な経皮吸収促進効果を発揮できないという問題点があった。

【 0 0 0 4 】

また、尿素、ポリオール等の角質を軟化あるいは水和させる物質を配合した経皮投与型製剤が提案されているが、有効成分の経皮吸収は未だ充分ではない。

【 0 0 0 5 】

従って、本発明の目的は、有効成分の経皮吸収性能に優れ、かつ使用感、簡便性に優れた経皮投与型製剤を提供することにある。

【 0 0 0 6 】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、表面偏析した皮膜を形成するポリマー混合物と有効成分を組み合わせて使用し皮膚上に塗布すると、効率良く有効成分が経皮吸収され、かつ使用感、簡便性に優れた経皮投与型製剤が得られることを見い出した。

【 0 0 0 7 】

本発明は、(A) 表面偏析した皮膜を形成するポリマー混合物及び (B) 有効成分を含有する経皮投与型製剤を提供するものである。

【 0 0 0 8 】

【発明の実施の形態】

本発明において、表面偏析した皮膜とは、皮膜の表面近傍に成分の一部が偏って析出している皮膜をいう。表面偏析現象は、FT-IR-ATR（フーリエ変換赤外分光計-減衰全反射）、XPS（X線光電子分光）、EDX（エネルギー分散型X線分析）等の表面解析装置や、TEM（透過型電子顕微鏡）等の電子顕微鏡で観察できる。

【 0 0 0 9 】

本発明においては、性質の異なる2種以上のポリマーの混合物を基剤とする製剤により、かかる表面偏析を生じさせる。表面張力の異なる2種以上のポリマーを含有する組成物を造膜させた場合、皮膜の表面エネルギーを低くするため、表面張力 γ の小さいポリマー成分が優先的に表面に偏在することで表面偏析した皮膜が生成される。

かかるポリマー混合物は構成するポリマーのうちで最大表面張力 γ_2 及び最小表面張力 γ_1 の差 $\Delta\gamma$ が3 mN/m以上、特に5～60 mN/mのもので構成するのが好ましい。

【 0 0 1 0 】

表面張力は、常法に従い個々のポリマー皮膜を調製し、そのポリマー皮膜表面の水及びエチレングリコールの接触角（20℃）を測定し、畑らの方法（日本接着協会誌8巻3号9頁（1972年））に従って求めた値である。ポリマー皮膜（S）の表面に液体（L）が接触角 θ で接触している場合、表面張力と界面張力には次の関係式が成り立つ。

【 0 0 1 1 】

【化2】

$$\gamma_s - \gamma_{sl} = \gamma_L \cos \theta \quad (1)$$

$$\gamma_{sl} = \gamma_L + \gamma_s - 2\sqrt{\gamma_s^d \times \gamma_L^d} - 2\sqrt{\gamma_s^p \times \gamma_L^p} \quad (2)$$

$$\gamma_s = \gamma_s^d + \gamma_s^p \quad (3)$$

$$\gamma_L = \gamma_L^d + \gamma_L^p \quad (4)$$

【0012】

(式中、 γ_s はポリマー皮膜の表面張力、 γ_{sl} はポリマー皮膜と液体との界面張力、 γ_L は液体の表面張力、 γ_s^d 、 γ_L^d はポリマー皮膜、液体の表面張力の非極性項部分、 γ_s^p 、 γ_L^p はポリマー皮膜、液体の表面張力の極性項部分を表わす。)

【0013】

【化3】

$$\text{ここで(1), (2)式から } \gamma_L + \gamma_L \cos \theta = 2\sqrt{\gamma_s^d \times \gamma_L^d} + 2\sqrt{\gamma_s^p \times \gamma_L^p} \quad (5)$$

が成り立つ。

【0014】

20℃における表面張力は、水が $\gamma_L = 72.0 \text{ mN/m}$ 、 $\gamma_L^d = 23.2 \text{ mN/m}$ 、 $\gamma_L^p = 48.8 \text{ mN/m}$ 、エチレングリコールが $\gamma_L = 48.9 \text{ mN/m}$ 、 $\gamma_L^d = 33.4 \text{ mN/m}$ 、及び $\gamma_L^p = 15.5 \text{ mN/m}$ である。これらの値と接触角のデータを上記式(5)に代入し γ_s^d 及び γ_s^p を求めることにより、式(3)より γ_s が得られる。

【0015】

成分(A)は、表面偏析した皮膜を形成するポリマー混合物で構成され、例えば2種の表面張力の相違するポリマーを、その差 $\Delta\gamma$ が 3 mN/m 以上、特に $5 \sim 60 \text{ mN/m}$ となるように適宜選択することにより、充分に本発明の効果が発

現される。斯様なポリマーは、広く疎水性、親水性ポリマーから選択されるが、以下に記載するような疎水性ポリマー及び水溶性ポリマーの組み合わせが好ましい。それらの重量比は、表面偏析を形成する点から疎水性ポリマー／水溶性ポリマー＝5／95～95／5、特に15／85～85／15であるのが好ましい。

【0016】

疎水性ポリマーとしては、表面張力が10～45 mN／m、特に10～40 mN／mのものが好ましく、例えば皮膜形成性のシリコーンポリマー、フッ素化炭素鎖を有するポリマー等が挙げられる。また、製剤化が容易であるように常温・常圧において固体で、揮発性溶媒に溶解又は分散可能であるものが好ましい。

【0017】

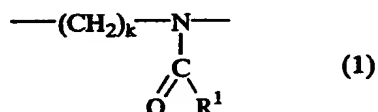
シリコーンポリマーとしては、例えばオキサゾリン変性オルガノポリシロキサン、ポリシロキサンマクロマーを含むビニルコポリマー、糖残基を有するオルガノポリシロキサン、アルキル変性オルガノポリシロキサン、高重合オルガノポリシロキサン等（例えば、特開平9-291020号公報、特開平6-145023号公報、特表平9-501728号公報、フレグランス ジャーナル21巻12号56頁（1993年）、同24巻12号21～26頁（1996年）等に記載される）が挙げられる。

【0018】

オキサゾリン変性オルガノポリシロキサンは、分子内のオルガノポリシロキサンセグメント（a）の末端又は側鎖において、オキサゾリンモノマーの開環重合により誘導されるセグメント、即ちヘテロ原子を含むアルキレン基を介して、一般式（1）

【0019】

【化4】



【 0 0 2 0 】

(式中、 R^1 は水素原子、炭素数1～22のアルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基又はアリール基を示し、 k は2又は3の数を示す)で表わされる繰り返し単位からなるポリ(N-アシルアルキレンイミン)のセグメント(b)と結合してなるオルガノポリシロキサン(特開平9-291020号公報)であって、重量平均分子量50000～500000でかつ(a)と(b)の重量比が $(a)/(b)=98/2\sim40/60$ であるものが好ましい。なお、重量平均分子量は、クロロホルムを展開溶媒としたゲル透過型液体クロマトグラフィー(GPC)により、ポリスチレン換算で求めた値である。

【 0 0 2 1 】

フッ素化炭素鎖を有するポリマーとしては、例えば含フッ素ビニルモノマーのホモポリマー又は含フッ素ビニルモノマーを構成モノマーとして含むコポリマー(特開平11-100306号公報)、フッ化ビニリデン-ヘキサフルオロアセトンコポリマー等が挙げられる。

【 0 0 2 2 】

含フッ素ビニルモノマーとしては、例えばフルオロアルキル基含有 α 、 β -不飽和モノマーが挙げられ、例えばフルオロアルキル(メタ)アクリレート、フルオロアルキル(メタ)アクリル酸アミドエステル、フルオロアルキルビニルエーテル、 α -フルオロオレフィン等が挙げられるが、フルオロアルキル基(炭素数6～12)含有(メタ)アクリレートが好ましい。フルオロアルキル基としては、例えばポリフルオロアルキル基及びパーフルオロアルキル基等を挙げることができる。

フルオロアルキル基含有 α 、 β -不飽和モノマーと共重合することが可能な α 、 β -不飽和モノマーとしては、炭素数8以上の直鎖もしくは分岐鎖のアルキル基を有するアルキル(メタ)アクリレート及び/又は分子鎖の片末端にラジカル重合性基を有するジメチルポリシロキサン化合物であることが好ましい。他にフマル酸エステル等が挙げられる。

【 0 0 2 3 】

疎水性ポリマーとしては、2種以上混合しても良く、製剤中に0.001～3

0 重量% (以下単に%と記載する)、特に0. 0 0 5 ~ 2 0 %、更には0. 0 1 ~ 1 0 %となるように配合するのが好ましい。オキサゾリン変性オルガノポリシロキサンが特に好ましい。

【0 0 2 4】

水溶性ポリマーとしては表面張力が3 0 ~ 7 0 mN / m、特に4 0 ~ 7 0 mN / mが好ましく、皮膜形成性の天然又は合成ポリマーで、例えば酸性ヘテロ多糖類、ムコ多糖類、セルロース誘導体等の多糖類、ポリペプチド、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール等のヒドロキシ基を有するポリマー、カチオン性基を含有するポリマー等が挙げられる。

【0 0 2 5】

より具体的には、ポリアンテス属 (Polianthes L.) に属する植物のカルス由来の酸性ヘテロ多糖類、ヒアルロン酸、アラビアガム、グァーガム、キサンタンガム、ペクチン、ローカストビーンガム、カラギーナン、マルトトリオース、コラーゲン及びその誘導体、プルラン、キチン及びその誘導体、キトサン及びその誘導体、カチオン化セルロース、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、ポリ塩化メタクリロイルオキシエチルトリメチルアンモニウム等 (例えば、フレグランス ジャーナル 2 1 巻 1 2 号 1 3 ~ 7 3 頁 (1 9 9 3 年) 等に記載される) が挙げられる。

【0 0 2 6】

水溶性ポリマーは、GPC法で測定したポリスチレン換算の重量平均分子量が4 0 0 0 ~ 5 0 0 0 0 0、特に1 0 0 0 0 ~ 5 0 0 0 0 0 が好ましく、また、ポリビニルアルコール、ポリエチレングリコール、コラーゲン及びその誘導体、プルラン、キチン及びその誘導体、キトサン及びその誘導体が好ましく、特にポリビニルアルコールが好ましい。

【0 0 2 7】

水溶性ポリマーは、2 種以上混合しても良く、製剤中に0. 0 0 1 ~ 3 0 %、特に0. 0 0 5 ~ 2 0 %、更に0. 0 1 ~ 1 0 %となるように配合するのが好ま

しい。

【 0 0 2 8 】

表面偏析した皮膜を形成するポリマーの2種以上としては、シリコーンポリマー又はフッ素化炭素鎖を有するポリマーと水溶性ポリマーとの組み合わせが良く、特にオキサゾリン変性オルガノポリシロキサンとポリビニルアルコールとの組み合わせが好ましい。

【 0 0 2 9 】

成分(B)は、経皮吸収されて真皮引き締め、美白、血行促進、脂肪分解促進、抗炎症等の効果を発現する物質であれば特に制限されないが、経皮吸収の点から水溶性であることが好ましく、極めて小さな水への溶解性を有する物質でも良い。具体的には、植物抽出物、動物抽出物、グアニジン誘導体、カテコールアミン類、アミノ酸、ビタミン類、ホルモン、有機酸等が挙げられる。

【 0 0 3 0 】

植物抽出物として真皮引き締め効果を有するイチョウ、ウイキョウ、キウイ、クワ、ゲンチアナ、コウソウ、ゴボウ、サルビア(セージ)、シイタケ、シソ、シモツケソウ、ヒバマタ(海藻)、トウニン、ニンジン、ニンニク、ブクリョウ(マツホド)、ホップ、ボタンピ、ユキノシタ(コジソウ)、レタス、レンゲ及びローズマリー；美白効果を有するアーモンド、アルテア、アロエ、エイジツ(ノイバラ)、オウゴン(コガネバナ)、カッコン(クズ)、カミツレ、クチナシ(サンシン)、クララ(クジン)、クロレア、コメヌカ、シャクヤク、ジユ(ワレモコウ)、ソウハクヒ(クワ)、ダイズ、チャ、ベニバナ(コウカ)、マロニエ(セイヨウトチノキ)、メリッサ(コウスイハッカ)及びヨクイニン(ハトムギ)；血行促進効果を有するアシタバ、アルニカ、ウイキョウ、エンメイソウ(ヒキオコシ)、カロット、コメ、サンザシ、ショウブ、セイヨウサンザシ、セイヨウネズ、センキュウ、センブリ、タイム(タチジャコウソウ)、チンピ(ウンシュウミカン)、トウガラシチンキ、トウキ、トウヒ(ダイダイ)、ブッチャーブルーム、ブドウ、ボダイジュ(シナノキ)、ユズ及びローズヒップ；脂肪分解促進効果を有するアレチアザミ、オニアザミ等のアザミ(特開平08-301780号公報)やカフェイン、ケイヒ及びビワ；抗炎症効果を有するアセンヤク、

エチナシ、オウバク（キハダ）オトギリソウ、オレンジ、カノコソウ、カワラヨモギ（インチンコウ）、キュウリ、ゲンノショウコウ、シコン（ムラサキ）、セイヨウキズタ、セイヨウノコギリソウ、タイソウ（ナツメ）、トウキンセンカ、ドクダミ（ジュウヤク）、トルメンチラ、パセリ、パリエタリア（イラクサ）、ビャクダン、モモ、ヤグルマギク（ヤグルマソウ）、ユーカリ及びラベンダー；育毛効果を有するアボガド、アロエベラ、オランダカラシ、コンフリー（ヒレハリソウ）、サイシン（ウスバサイシン）、サンショウ、ジオウ（アカヤジオウ）、セイヨウハッカ、チョウジ（クローブ）、フキタンポポ（カントウカ）及びログウッド；抗老化作用を有するウーロンチャ、キナ、シラカバ及びセキセツソウなど；動物抽出物として美白効果を有するプラセンタエキス；牛乳、血行促進効果を有するローヤルゼリー；抗炎症効果を有するハチミツ；細胞賦活作用を有する真珠たん白等（例えば、フレグランス ジャーナル 2 3 巻 8 号 4 1 ～ 4 7 頁（1 9 9 5 年）、同 2 4 巻 8 号 6 2 ～ 6 7 頁（1 9 9 6 年）に記載される）が例示される。

【 0 0 3 1 】

成分（B）は、単独又は 2 種以上混合して用いても良く、製剤中に 0. 0 0 0 0 1 ～ 3 0 %、特に 0. 0 0 0 1 ～ 2 0 % となるように配合するのが好ましい。但し、有効成分が植物又は動物の抽出物であるときは、抽出溶剤以外の固形分量とする。これら抽出物は、抽出液の形態で市販されているものをそのまま配合することができる。

【 0 0 3 2 】

本発明の経皮投与型製剤は、例えば表面偏析した皮膜を形成する 2 種以上のポリマーを揮発性溶剤中に溶解又は分散したものに、有効成分を添加配合することにより製造することができる。

ここで使用する揮発性溶剤とは、沸点が 2 1 0 ℃ 以下、好ましくは 4 0 ～ 1 1 0 ℃ の物質で、水、低級アルコール（炭素数 1 ～ 3）等が好ましく、特に水、エタノール等が好ましい。揮発性溶剤は、製剤中に 3 0 ～ 9 8 %、特に 5 0 ～ 9 5 % 含有するのが好ましい。

【 0 0 3 3 】

本発明の経皮投与型製剤を皮膚に塗布して造膜すると、表面張力の小さいポリマーが空気界面側に表面偏析した状態で、皮膜が形成される。

【 0 0 3 4 】

本発明の経皮投与型製剤は、本発明の効果を損なわない範囲において、通常の化粧品、医薬部外品、医薬品などに用いられる各種任意成分を添加し、通常の方法に従って製造される。

ここで用いられる各種任意成分としては、特に制限しないが、例えば油剤、より具体的には炭化水素類、エステル油、高級脂肪酸、高級アルコール、天然抽出のスフィンゴシン誘導体、合成セラミド類似体（特開昭 6 2 - 2 2 8 0 4 8 号公報、特開平 8 - 3 1 9 2 6 3 号公報）等や多価アルコール、増粘剤、脂肪酸、界面活性剤、粉体、粘度増物、無機塩、pH調整剤、キレート剤、抗酸化剤、防腐剤、色素、紫外線吸収剤、香料等が挙げられる。

【 0 0 3 5 】

本発明の経皮投与型製剤の剤型は、溶液状、ペースト状、ジェル状、乳化状、分散状等の種々の形態をとることが出来るが、経皮吸収の点から、有効成分が溶解した溶液状、ペースト状、ジェル状の形態が好ましい。本発明の経皮投与型製剤は、 $0.01 \sim 200 \text{ Pa} \cdot \text{s}$ （ 25°C ）、好ましくは $0.1 \sim 100 \text{ Pa} \cdot \text{s}$ となる様に製造するのが使用の簡便さの点から好ましい。

【 0 0 3 6 】

【実施例】

実施例 1

表 1 に示す組成の成分（2）を 80°C で攪拌混合、溶解した後室温まで冷却し、成分（1）を予め室温で混合したものに混合して、ジェル状の経皮投与型製剤（本発明品）を調製した。また、比較品として表 1 に示す組成物を不織布に塗工し、パップ剤を調製した。粘度は、 25°C 、B 8 L 型粘度計（株式会社トキメック）でローター No. 3、 12 rpm 、60 秒で測定し、 $5.0 \text{ Pa} \cdot \text{s}$ であった。

【 0 0 3 7 】

【表 1】

(%)		
成 分	本発明品	比較品
成分(1) :		
オキサゾリン変性オルガノポリシロキサン (30%エタノール溶液) ¹⁾	3.78	0
エタノール	5	0
コハク酸	0.1	0
L-リン酸アスコルビルマグネシウム	0.05	0.05
エデト酸二ナトリウム	0.2	0.2
l-メントール	0.1	0
成分(2) :		
ポリビニルアルコール ²⁾	0.48	0
ヒドロキシエチルセルロース	1	0
プロピレングリコール	8	0
パラオキシ安息香酸メチル	0.2	0.2
精製水	バランス	バランス
ポリアクリル酸	0	1.5
ポリアクリル酸ナトリウム	0	5.5
乾燥水酸化アルミニウムゲル	0	0.2
無水ケイ酸	0	2
グリセリン	0	35

- 1) ジメチルシロキサン/N-プロピオニルエチレンイミンコポリマー
(特開平9-291020号公報 製造例2)

表面張力 37.9mN/m

- 2) ゴーセノール EG-30 (日本合成化学工業(株) 製造)

表面張力 47.3mN/m

【0038】

(1) 経皮吸収性試験方法；水溶性有効成分としてL-リン酸アスコルビルマグ

ネシウム (VC-PMG) を用い、表 1 に示す各製剤中に添加した。

Wistar系雄性ラット 9～10 週齢の予め剃毛した腹部皮膚を皮下組織ごと摘出して正中線で左右に分割した。皮膚片を改良 Franz 型拡散セルに装着し (内径 2.5 cm; 適用面積 4.9 cm²)、リセプター槽に生理食塩水を満たし、スターラーで連続的に攪拌した。皮表を温水浴 (38℃ 水、10 分間) 処理した後、製剤を皮表に一定量塗布し (40 mg)、30℃ 65% RH 環境下に静置した。一定時間毎にリセプター槽より 50 μL をサンプリングした。下記の条件で、皮膚を透過した生理食塩水中の VC-PMG を HPLC で分析、定量化した結果を図 1 に示す。

HPLC による VC-PMG の定量は逆相カラムを用いたイオンカラムクロマトグラフィーにより以下に示す条件で行った。

HPLC カラム: Lichrosorb RP-18 4.5 φ × 150 mm / 5 μm

溶離液: 0.08M 酢酸 / 酢酸ナトリウム

2.8mM Tetra-n-butylammonium Hydrogensulfate

0.1mM EDTA-2Na

2% MeOH aq

流速: 0.8 mL/min

温度: 30℃

検出: 260nm

【0039】

図 1 から明らかなように、本発明品は VC-PMG の経皮吸収が優れていた。

【0040】

(2) 使用感、簡便性の評価; 女性パネラー 20 名に腹部 (塗布範囲; 10 cm × 10 cm) に各製剤を使用させ、使用感、簡便性について評価させた。評価結果は、使用感について「良い; 5 点」、「やや良い; 4 点」、「どちらともいえない; 3 点」、「あまり好きでない; 2 点」、「好きでない; 1 点」とし、また、簡便性について「簡便である; 5 点」、「やや簡便である; 4 点」、「どちらともいえない; 3 点」、「あまり簡便でない; 2 点」、「簡便でない; 1 点」として評価し、20 名の平均値として示した。結果を表 2 に示す。

【 0 0 4 1 】

【表 2】

評価項目	本発明品	比較品
使用感	4.5	3.0
簡便性	5.0	2.0

【 0 0 4 2 】

表 2 から明らかなように本発明品は、比較品のパップ剤に比べて使用感、簡便性ともに優れていた。

【 0 0 4 3 】

実施例 2

(成分)	(%)
オキサゾリン変性オルガノポリシロキサン (30%エタノール溶液) ³⁾	3.0
ポリビニルアルコール ⁴⁾	1.0
プロピレングリコール	5.0
ヒドロキシエチルセルロース	0.7
コハク酸 2 - (2 - ヒドロキシエトキシ) エチルグアニジン	2.5
ジユエキス	1.0
ヒバマタエキス	1.0
エタノール	5.0
精製水	バランス

3), 4) 実施例 1 と同一の物質を使用した (以下同様)。

粘度 1.5 Pa · s

【 0 0 4 4 】

実施例 3

(成分)	(%)
------	-----

オキサゾリン変性オルガノポリシロキサン

(30%エタノール溶液)

3. 5

ポリビニルアルコール

0. 5

コハク酸

0. 1

1 - (2 - ヒドロキシエチルアミノ) - 3 - イソステアリル

オキシ-2-プロパノール

0. 2

グリセリン

4. 0

グアーガム

0. 8

ユーカリエキス

1. 5

ボダイジュエキス

1. 0

エデト酸二ナトリウム

0. 2

メチルパラベン

0. 2

エタノール

10. 0

精製水

バランス

粘度 2. 16 Pa · s

【0045】

実施例 4

(成分)

(%)

オキサゾリン変性オルガノポリシロキサン

(30%エタノール溶液)

3. 5

ポリビニルアルコール

0. 5

コハク酸

0. 1

プロピレングリコール

5. 0

キサントガム

0. 8

カミツレエキス

0. 5

アザミエキス

1. 0

ヒバマタエキス

1. 0

カフェイン

0. 2

エデト酸二ナトリウム

0. 2

メチルパラベン	0. 2
エタノール	1 0. 0
精製水	バランス
粘度 3. 3 5 P a · s	

【 0 0 4 6 】

実施例 5

(成分)	(%)
オキサゾリン変性オルガノポリシロキサン	
(3 0 %エタノール溶液)	3. 5
プルラン ⁵⁾	1. 0
プロピレングリコール	4. 0
ヒドロキシエチルセルロースヒドロキシプロピルセルロースステアリル	
エーテルヒドロキシプロピルスルホン酸ナトリウム	0. 8
アルテアエキス	0. 8
アスコルビン酸	1. 0
メチルパラベン	0. 2
エタノール	1 0. 0
精製水	バランス

5) プルランPI-20 (林原商事社製)、表面張力47mN/m

粘度 1 7. 1 P a · s

【 0 0 4 7 】

実施例 6

(成分)	(%)
オキサゾリン変性オルガノポリシロキサン	
(3 0 %エタノール溶液)	3. 5
ポリエチレングリコール ⁶⁾	0. 5
グリセリン	4. 0
合成セラミド類似体 ⁷⁾	0. 1
フィトスフィンゴシン ⁸⁾	0. 2

モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン (20E.O.)	0.7
モノステアリン酸ソルビタン	0.3
コレステロール	0.3
キサンタンガム	0.8
<hr/>	
ジユエキス	1.0
エデト酸二ナトリウム	0.2
メチルパラベン	0.2
エタノール	10.0
精製水	バランス

6) Polyox N-3000(Amerchol社製、分子量40万)、表面張力45.5dyn/cm

7)特開平8-319263号公報 実施例1記載のアミド誘導体(1a)

8)フィトスフィンゴシン(ペンタファーム社製)

粘度 1.9Pa・s

【0048】

実施例2～6で得られた各経皮投与型製剤は、身体の所望の部位に塗布して用いることができ、いずれも水溶性有効成分の経皮投与に有用であり、かつ使用感、簡便性に優れたものであった。

【0049】

【発明の効果】

本発明の経皮投与型製剤は、有効成分、特に水溶性有効成分の経皮吸収に優れ、かつ使用感、簡便性に優れたものである。

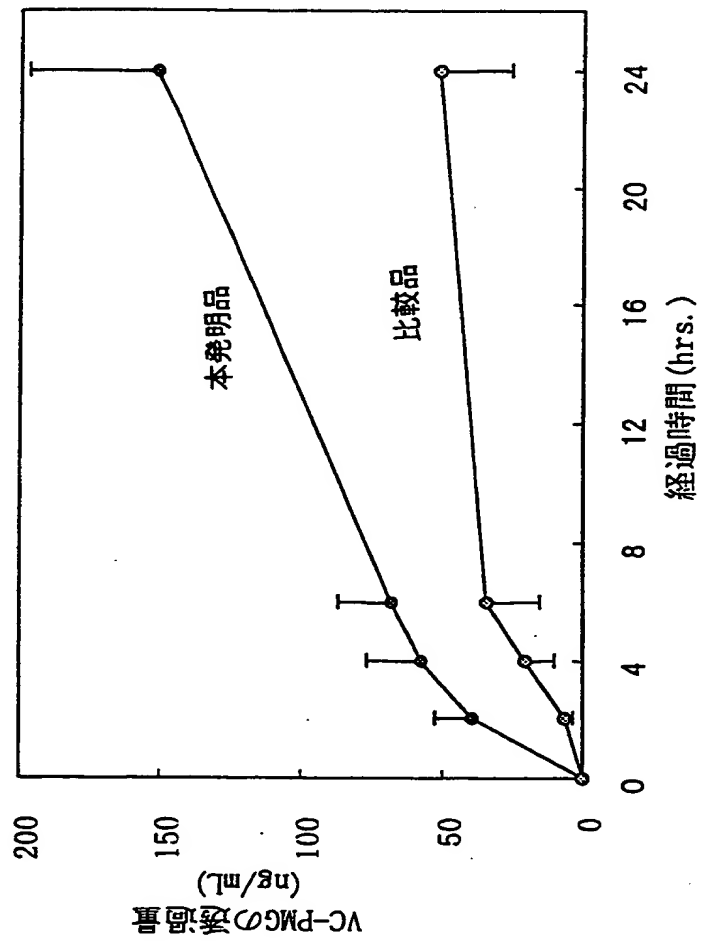
【図面の簡単な説明】

【図1】

VC-PMGの経皮吸収量を示す図である。

【書類名】 図面

【図1】



【書類名】 要約書

【要約】

【解決手段】 (A) 表面偏析した皮膜を形成するポリマー混合物及び (B)
) 有効成分を含有する経皮投与型製剤。

【効果】 有効成分、特に水溶性有効成分の経皮吸収に優れ、かつ使用感、
簡便性に優れる。

【選択図】 なし

特 2 0 0 0 - 0 5 3 0 9 5

認 定 ・ 付 加 情 報

特許出願の番号	特願 2 0 0 0 - 0 5 3 0 9 5
受付番号	5 0 0 0 0 2 3 1 9 2 0
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0 0 9 4
作成日	平成 1 2 年 3 月 1 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】 平成12年 2月29日

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[000000918]

1. 変更年月日 1990年 8月24日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番10号

氏 名 花王株式会社

THIS PAGE BLANK (USPTO)

THIS PAGE BLANK (USPTO)